

## VÁLASZ

### Dr. Prohászka Zoltán egyetemi tanár, MTA doktora opponensi véleményére

Tisztelettel köszönöm Prohászka Zoltán professzor úr értékelő és kritikus bírálatát. Válaszaim a megjegyzésekre vagy kérdésekre vonatkozóan az alábbiak.

A doktori mű csak utalás formában tartalmazza azokat a cikkeket, amelyekre az eredmény épül. Különállóan a saját scientometriai adataimat az MTA doktori szabályzata szerint külön mellékletek tartalmazzák. A mű szerkesztésekor azt gondoltam, hogy a bírálatok utáni végleges formába kell befűzni a listát.

A dolgozat nyelvezetét és stílusát érintő kritikát köszönöm, tanácsát megfogadom.

A 10. oldalon található 2. Táblázatnak - amelyet az idézett irodalom ábrája alapján készítettem- „Az endotélsejt” cím valóban túlságosan leegyszerűsítő. A teljes cím: „Az endotél sejt szekretórikus és expressziós molekulái az ér fiziológája szempontjából”. Azért készítettem ezt a táblázatot - a választott molekulákkal- a dolgozat bevezetőjéhez, mert a tromboképződés vizsgálatok ezeknek a molekuláknak a lokális hatásait kell/kellene figyelembe venni. A táblázatban felsoroltak közül néhány molekula hatása egyáltalán nem volt még vizsgálva ebből a szempontból.

„A trombociták VWF-mediálta időszakos rögzülése az érfalhoz nagy áramlási sebesség mellett érvényesül...” mondat értelmezése különböző, ha az áramlási sebességet az adott érszakaszon átáramlott vér térfogatával jellemezzük, vagy az érfalra vonatkoztatott sebesség gradienssel. Ez utóbbival arányos a nyíróerő is. Az 1-es táblázatban mindegyik szerepel. Az áramlási sebesség valóban a legkisebb a kapillárisokban, azonban az nyíróerő a legnagyobb. Az irodalomban gyakori ez a helytelen szóhasználat. Helyesen a nyíróerőt kell használni az idézett mondatban, amelyben a vér viszkozitása is figyelembe van véve.

A 9. ábrán a vizsgált egyének plazma VWF érékeiből szerkesztett gyakoriság görbe szerint a 95%-os intervallum az 50-200% VWF értékek között van. A jobb oldali Y tengely a gyakoriság függvény vagy hisztogram tengelye, amely 1218 egyén vizsgálata alapján készült, a hivatkozott irodalom szerint. Az ábrát a cikkből szabályosan letölthető formában tettem a munkámba. Az adatok nem állnak ott rendelkezésre, hogy újra szerkeszsem, és az Y tengelyen feltüntessem az egyes kategóriákba jutó esetszám szerinti skálát.

A VWF szintézis utáni processzálása során az ADAMTS13 betűszóval jelölt metalloproteáz egy kritikus hasítási lépést katalizál, melyről dolgozatom 17. és 25. oldalán is írok. Egyik helyen Tyr 842-Met 843, másikon Tyr 1605 Met 1606 a hasítási hely VWF aminosav láncán. Az a magyarázat a különböző számozásra, hogy az endotel sejtekben és a megakariocitákban szintizálódó naszcensz VWF (kb 310 kDa monomer) egy szignál peptidet (22 aminosav) és egy propeptidet (741 aminosav) is tartalmaz. Ezen peptidek nélküli, kész VWF aminosavai szerinti számozással a 842-843 helyen van a hasítás. A Willebrand Factor Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis ajánlása szerint számozva pedig 763 aminosavval nagyobb, a 1605-1606 helyen [1].

A VW monomerek kovalens dimerizálódása az endoplazmatikus retikulumban történik, a Cys végek intermolekuláris diszulfid kacsolódásával. A dimerek multimerizálódása a Golgi – ban, a propeptid által katalizált folyamatban történik, amelyben a propeptid diszulfid

izomerázként katalizálja a VW dimerek N-terminálisai közötti diszulfid kötések kialakulását. A folyamatban a VWF glikozilálódik (12 N- és 10 O-kötésekkel), amelynek fontos szerepe van (különösen az N-kötés helyeknek) a protein szekrécijában. A glikánok egy része azonos az ABO(H) vércsoport meghatározó glikánokkal, amelyek befolyásolják a plazma VWF szintjét és az ADAMTS13 proteolitikus hatását is. A glikoziláció befejeztével, furin közreműködésére, a propeptid leválik és a kész VWF-ral együtt az endotel sejtek Weibel-Palade testjeibe vagy a trombociták  $\alpha$ -granulumaiba szállítódnak. Ezekben az organellekben a VWF nagyon nagy multimerek formájában raktározódik, ahonnan egyrészt folyamatosan, másrészt időnkénti stimulusra jut ki a keringésbe, illetve az extracelluláris mátrixba. Szekretálódott VW molekulák maradnak az endotel sejt felszínén is, ahonnan az ADAMTS13 proteolitikusan lehasítja. A szabad VW molekulák globuláris formában vannak a keringésben, funkcionálisan „némán”. Az ADAMTS13 enzim A2 doménen lévő hasítási helye is el van rejtve. A nyíróerő mechanikai hatására, a kinyúló VWF-on válik a hasítási hely hozzáférhetővé. A nagyobb multimerek kinyúlásának a valószínűsége nagyobb. Crawley és munkatársai összefoglaló cikkének ábráját (1. ábra) használok itt a VWF ADAMTS13 katalizálta processzálásának a bemutatására [2]. A hasítás csökkenti a nagy multimerek méretét, ezáltal a VWF adhéziót közvetítő hatása csökken.

Az 53-54. oldalon egy VWF kötő monoklonális antitestről van szó, az 1C1E7-ről. D betű elírás miatt került az E helyébe.

A munkánk során felismert multiágens peptidet nem vizsgáltuk tovább. Talán gyógyszerfejlesztők érdeklődése esetén érdemes lenne, de eddig ilyen érdeklődés nem mutatkozott.

Az alvadék szabályozott lízisét főleg az endoteliumból stimulus hatására felszabaduló szöveti plazminogén aktivátor (tPA) végzi, amelyet specifikus inhibitorok, elsősorban a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) szabályoz. Sajnálatos elírás a doktori műben a tPA rövidítése helyett a PAI-1 használata, annál is inkább, mert nem is volt szükség a rövidítés használatára. Cukorbetegség körében végzett klinikai tanulmány az alvadék lízis rezisztenciájára vonatkozóan a következő volt: betegek (inzulin függő cukorbeteg 16 –IDDM-, független 31 –NIDDM-) és kontrollok (n=24) trombocita dús plazmájából (100G/L-ra állított trombocitaszám) triplikátban, 0,1 mL-t 96 lyukú lemezbe mértünk, amelyhez 0,01 mL, 5U/mL-es trombin oldatot és 0,03 mL puffert adtunk, majd 37C°-on, 10 perc alvadékképződési idő után 0,01 mL, 20 U/mL-es tPA oldatot [3]. 37C°-os mikrolemez olvasóban kinetikusan (10 percenként) követtük az elegy fényelnyelésének növekedését, majd csökkenését. Mosott és gélfiltrált trombocita szuszpenzió (200 G/L) 0,3 mL-éhez 0,03 mL, 5U/mL-es trombin oldatot adtunk aggregméter küvetájában, az aggregációt követtük, majd 6500 g-n centrifugált felülúszóból 0,03mL-t adtunk 0,1 mL saját trombocita szegény plazma (PPP) és 0,01 mL, 5U/mL-es trombin oldat keverékével készült alvadékhoz. A fibrinolízist 0,01 mL 4U/mL-es tPA oldat hozzáadással indítottuk. Az eredményt az egy percre eső OD változással fejeztük ki (V). A PAI-1 gátló aktivitását a tPA által képződött plazmin kromogén szubsztrátjának kinetikus mérésével követtük. A PAI-1 mennyiségét antigenitása alapján, ELISA-val mértük.

In vitro alvadék lízis eredményeinek táblázata

Vizsgálati csoport	V $\pm$ SD, PPP	V $\pm$ SD, PRP	V $\pm$ SD, PPP + supernatant
Kontroll	7,11 $\pm$ 2,03	4,16 $\pm$ 1,89	4,89 $\pm$ 2,21
IDDM	11,27 $\pm$ 5,64	5,22 $\pm$ 2,35	4,35 $\pm$ 2,97
NIDDM	4,39 $\pm$ 1,93	2,87 $\pm$ 0,98	3,11 $\pm$ 1,17

PAI-1 aktivitás PPP-ben és a trombin aktivált trombociták felülúszójában

Vizsgálati csoport	PAI-1 $\pm$ SD, PPP	PAI-1 $\pm$ SD, supernatant	PAI-1 PPP/supernatant
Kontroll	8,14 $\pm$ 2,25	3,45 $\pm$ 1,19	2,36
IDDM	7,21 $\pm$ 3,12	6,88 $\pm$ 2,85	1,18
NIDDM	16,56 $\pm$ 6,28	7,76 $\pm$ 3,44	2,28

További saját vagy irodalmi vizsgálatok ebben a témában: Cukorbetegség körében nem történt saját további vizsgálat, a témában. Két *in vitro* kísérlet sor került közlésre, az egyikben az L-arginin lízis fokozó hatását [4, 5], a másikban csökkent *in vitro* alvadék lízist és növekedett aktivitású, trombocita eredetű PAI-1-et mutatott ki a munkacsoport, polycythemia vera és essential thrombocythemia esetén [6]. Irodalmi adatok szerint a PAI-1 többsége az aktiválódott trombocitákból áramlik ki. Azonban a trombocitában lévő PAI-1 –nak 5-10%-a van aktív-, a tPA-val equivalens komplexet képző formában. 2004-ben Brogren és munkatársai kimutatták, hogy a trombocitában nagy mennyiségű PAI-1 mRNA van, és a trombociták aktiválódása során az aktív PAI-1 képződést is igazolták [7]. Ez a téma ma is intenzív kutatás tárgya.

Az inzulinfüggő diabetes és a vaszkuláris megbetegedés összefüggését vizsgálták inzulinfüggő cukorbeteg patkány modellen. Aorta endotel sejtjeiben, azok extraktumában és a plazmában vizsgálták az intracelluláris adhézios molekulát, a vaszkuláris sejtadhézios molekulát, a VWF-t és a PAI-1-et [8]. Kiragadva az eredmények közül, a PAI-1 aktivitás változása összefüggést mutatott a cukorbetegség stádiumával. Másik tanulmány szerint, cukorbetegség glutation gazdag diétája növeli a trombocita nitrogén oxid szintáz aktivitását és csökkenti a PAI-1 aktivitását [9]. Hasonló hatású az E-vitamin is [10]. Vaszkuláris megbetegedés mechanizmusát illetően azt találták, hogy a glikált végtermékek gátolják a prosztaciklin termelést és fokozzák a PAI-1 mRNS mennyiségét, humán mikrovaskuláris endotel sejtekben [11]. Azonban azt is kimutatták, hogy mérsékelt hipoglikémiás állapotban, egészséges egyének és 1-es típusú cukorbeteg vérében egyaránt emelkedett a PAI-1, a vaszkuláris adhézios molekulák, a gyulladás markerei és a trombocita aktivációs marker szintje [12]. Összefoglaló cikk szerint a PAI-1 gyógyszeres csökkentése nagy lehetőség a nagy trombózis rizikójú csoportok megelőző kezelésére [13] és ezek a próbálkozások állatkísérletes modelleken haladnak [14].

#### ADAMTS13 aktivitás mérést és VWF multimer szerkezet analízist végeztünk májbetegség körében.

Ebben a tanulmányban az eddigi legnagyobb létszámú, homogén májcirrhotikus betegcsoporton (159) történt részletes VWF analízis és ADAMTS13 meghatározás. Eredményeink szerint a VWF szint a legsúlyosabb betegekben emelkedett a legjobban. A VWF fehérje szint emelkedésétől elmarad a funkcionális aktivitás, akár a ristocetin cofaktor akár pedig a kollagén-kötő aktivitást vizsgáltuk. Ez azt jelenti, hogy ez a multimer szerkezetű fehérje a mennyiségi változás mellett minőségi módosulást is mutat. Az irodalomban azonban erről a minőségi módosulásról különböző adatok kerültek ismertetésre. Lisman és mtsai. úgy fogalmaznak, hogy a nagy multimerek aránya kevesebb [15]. Uemura és mtsai. pedig három különböző multimer szerkezetet mutató betegcsoportot találtak: degradált, normális ill. ultranagy multimerekkel rendelkező betegeket [16]. Első célkitűzésünk ennek a kérdésnek a tisztázása volt. A májbetegség súlyosságának fokozódásával a VWF mennyisége (VWF:Ag) és aktivitása (ristocetin kofaktor aktivitás, VWF:RCO) is szignifikánsan emelkedett (2. ábra, A és B rész), de a különböző molekulásúlyú multimerek különböző arányban emelkedtek (3. ábra, A és B rész). Minél súlyosabb volt a májbetegség, annál

jelentősebben emelkedett a kis molekulású multimerek aránya és ezzel együtt az abszolút mennyiségük is. Tanulmányunkban első alkalommal publikáljuk a cirrhotikus plazmában található különböző molekulású multimerekhez tartozó VWF abszolút mennyiségét. A kontrollban a kis multimerek (0,36 IU/ml és 32,1 %) és a nagy multimerek (0,37 IU/ml és 33,7 %) abszolút mennyisége és aránya érdemben azonos volt. A Child C cirrhosis esetén a kis multimerekre szignifikánsan magasabb, 41,5 %-os arányt és 1,51 IU/ml abszolút mennyiséget kaptunk, a nagy multimerek aránya pedig csak 26,6 %, átlagos mennyisége 1,06 IU/ml volt. Az enyhébb esetekben (Child A ill. B esetén) arányosan közelített az arány a kontrollhoz. A saját beteganyagunkban ultra nagy multimereket, szemben a japán tanulmánnyal, nem találtunk.

Mivel a legnagyobb multimerek a legaktívabbak, a kis multimerek arányának szignifikáns növekedése a nagyok rovására egyértelműen magyarázza az aktivitás kisebb mértékű növekedését. A nagy multimerek abszolút mennyisége is jelentősen emelkedett, emiatt a Lisman és mtsai által észlelt normális vagy éppen fokozott trombocita adhézió cirrhotikus plazma jelenlétében, teljesen érthető.

A VWF hasító fehérjéje, az ADAMTS13 aktivitása és antigén szintjének vonatkozásában is vannak ellentmondó adatok az irodalomban. A legutóbb publikált tanulmány (Uemura és mtsai, [16]) az eddigi legrészletesebb, de a legfontosabb kérdésben Mannucci és Feys is hasonló eredményre jutottak [17]. Ezek alapján az ADAMTS13 aktivitás és antigén szint a cirrhotikus betegcsoportokban a súlyosság fokozódásával együtt arányosan csökken. Lisman és mtsai adatai ellentmondóak, nagyon variábilis antigén és aktivitási szinteket mértek a különböző súlyosságú betegcsoportokban, eredményeik szerint az ADAMTS13 szint nem függ a cirrhosis súlyosságától. Az eltérés hátterében elsősorban az általuk alkalmazott aktivitási teszt áll, mely a VWF kollagénekötő képességén alapult.

A saját adataink több szempontból is eltérnek az Uemura és mtsai adataitól (4. ábra, A és B rész). Mi nem tudtunk olyan súlyos mértékű ADAMTS13 szint csökkenést mérni, mint ők, pedig az alkalmazott metodika érdemben azonos volt a két vizsgálatban. Uemura és mtsai vizsgálatában a cirrhotikus betegek kb. 50%-ában már hepatocelluláris carcinoma is kialakult, és a tumoros betegség tovább befolyásolhatja az ADAMTS13 szint alakulását. Uemura és mtsai az alacsony ADAMTS13 szinttel együtt megfigyelték ultranagy multimerek jelenlétét is számos betegben. A saját beteganyagunkban, mely ilyen szempontból egyértelműen sokkal homogénebb volt, mint a japán betegcsoport, ultranagy multimerek jelenlétét nem észleltük.

A cirrhosisban észlelt ultranagy multimerek jelenléte mindenképpen ellentmondásban van a relatív csökkent aktivitással, hiszen az ultranagy multimerek mellett, fokozott VWF aktivitásnak kellene megnyilvánulni.

Az ADAMTS13 szint csökkenésének pathomechanizmusa is tisztázásra váró kérdés. Mivel a stellate sejtekben termelődik és májsugorban a stellate sejtek szintetikus aktivitása emelkedik, az lett volna várható, hogy az ADAMTS13 szint a betegség súlyosságával együtt emelkedik. A fordított eredmény ezzel együtt felveti a csökkent képződés lehetőségét is, de felmerül az is, hogy a magas VWF szinttel együtt, fokozott a felhasználás. Emiatt a mérhető nettó aktivitás és az antigén szint a VWF-szinttel fordítottan korrelál. Ez teljes összhangban lehet azzal az általunk észlelt ténnyel, hogy a VWF multimer szerkezetében az ADAMTS13 szint csökkenés ellenére fokozottabb a kisebb multimerek aránya.

Cirrrosisban az emelkedett VWF szint kialakulásának hátterében a teljes endotelialis felszín fokozott szintetikus aktivitása állhat, saját korábbi vizsgálataink és mások vizsgálatai alapján. A cirrhotikus betegek plazmájában keringő endotoxinok, citokinek lehetnek ezért felelősek. A multimer szerkezet változásáért, a kisebb multimerek arányának a fokozódásáért pedig, a fokozott szintetikus aktivitás miatt a lerövidült idejű multimerizáció, továbbá, esetleg az emelkedett ADAMTS13 aktivitás és felhasználódás lehet a felelős.

Ismételten köszönöm Prohászka professzor úr opponensi munkáját, alkotó bírálatát.

Debrecen, 2012-10-14.

Hársfalvi Jolán

1. Goodeve AC, Eikenboom JC, Ginsburg D, Hilbert L, Mazurier C, et al. (2001) A standard nomenclature for von Willebrand factor gene mutations and polymorphisms. On behalf of the ISTH SSC Subcommittee on von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 85: 929-931.
2. Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA (2011) Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor. *Blood* 118: 3212-3221.
3. Jones AJ, Meunier AM (1990) A precise and rapid microtitre plate clot lysis assay: methodology, kinetic modeling and measurement of catalytic constants for plasminogen activation during fibrinolysis. *Thromb Haemost* 64: 455-463.
4. Hársfalvi J, Posan E, Palatka K, Udvardy M (1996) Effect of L-arginine on in vitro plasmin generation and fibrinogenolysis. *Fibrinolysis* 10: 122.
5. Udvardy M, Posan E, Palatka K, Altorjay I, Hársfalvi J (1997) Effect of L-arginine on in vitro plasmin-generation and fibrinogenolysis. *THROMBOSIS RESEARCH* 87: 75-82.
6. Posan E, Ujj G, Kiss A, Telek B, Rak K, et al. (1998) Reduced in vitro clot lysis and release of more active platelet PAI-1 in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *THROMBOSIS RESEARCH* 90: 51-56.
7. Brogren Hn, Karlsson L, Andersson M, Wang L, Erlinge D, et al. (2004) Platelets synthesize large amounts of active plasminogen activator inhibitor 1. *Blood* 104: 3943-3948.
8. Ribau JC, Samis JA, Senis YA, Maurice DH, Giles AR, et al. (2000) Aortic endothelial cell von Willebrand factor content, and circulating plasminogen activator inhibitor-1 are increased, but expression of endothelial leukocyte adhesion molecules is unchanged in insulin-dependent diabetic BB rats. *Atherosclerosis* 149: 331-342.
9. Martina V, Bruno GA, Zumpano E, Origlia C, Quaranta L, et al. (2001) Administration of glutathione in patients with type 2 diabetes mellitus increases the platelet constitutive nitric oxide synthase activity and reduces PAI-1. *J Endocrinol Invest* 24: 37-41.
10. Vignini A, Nanetti L, Moroni C, Testa R, Sirolla C, et al. (2008) A study on the action of vitamin E supplementation on plasminogen activator inhibitor type 1 and platelet nitric oxide production in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 15-22.
11. Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Yamamoto Y, Yamamoto H (1998) Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia* 41: 1435-1441.
12. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, et al. (2010) Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in

- individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 33: 1529-1535.
13. Westrick RJ, Eitzman DT (2007) Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis. *Current Drug Targets* 8: 996-1002.
  14. Suzuki JJ, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, et al. (2011) Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 20: 255-264.
  15. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, et al. (2006) Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 44: 53-61.
  16. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, et al. (2008) Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 99: 1019-1029.
  17. Feys HB, Canciani MT, Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, et al. (2007) ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 138: 534-540.

## ÁBRASZÖVEG

### 1. ábra. A VWF multimer ADAMTS13 általi proteolízise

A VWF multimer molekulaként, globuláris konformációban van jelen a vérkeringésben (1. ábra A része). Minden multimer diszulfid hidakkal kapcsolt VWF monomerekből áll (B rész). Az ábra C-H részei mutatják a enzimreakció lépéseit 1-től 7-ig (piros számok az ábrán, fekete karikában). A molekula globuláris konformációjában az A3-as domén kollagénkötő-helye szabadon hozzáférhető, így az ADAMTS13 a TSP (5-8) és CUB doménjeivel hozzákötődhet ehhez a globuláris VWF-hoz (C, 1). Így VWF és ADAMTS13 komplexek képződhetnek és keringhetnek a vérrel. Megnövekedett nyíróerők hatására (melyek szekeciókor, kollagénkötéskor, vagy hajszereléken való áthaladáskor jöhetnek létre), a VWF kinyílik, teret engedve az A1 domén GPIb $\alpha$  kötőhelyének. A nagy nyíróerők az A2 domén vicinális diszulfid kötésből álló „molekuláris dugóját” is elmozdítják, minek hatására az A2 domén kinyílik (D, 2). Ez a kinyílás felfedi az eddig rejtett kötőhelyeket az ADAMTS13 számára (E, 3). Ezután, a D1614 és a Dis-domén között létrejövő alacsony-affinitású kölcsönhatás segít megközelíteni és pozicionálni a hasítási helyet (F, 4). Ez teret enged a metalloproteináz (MP) doménnel való további kölcsönhatásoknak, beleértve egy nélkülözhetetlen reakciót, az ADAMTS13-on az S3 „subsite” és a VWF-on az L1603 között (G, 5). Ezek a kölcsönhatások együtt hozzájárulnak ahhoz, hogy az MP, S1 és S1' csoportjaival hozzákötődjön a VWF-on lévő ADAMTS13 hasítási helyéhez (Y1605-M1606; H, 6), és a proteolízis létre tud jönni (H,7).

### 2. ábra. VWF:Ag és VWF:RCo cirrhotikus betegek plazmájában

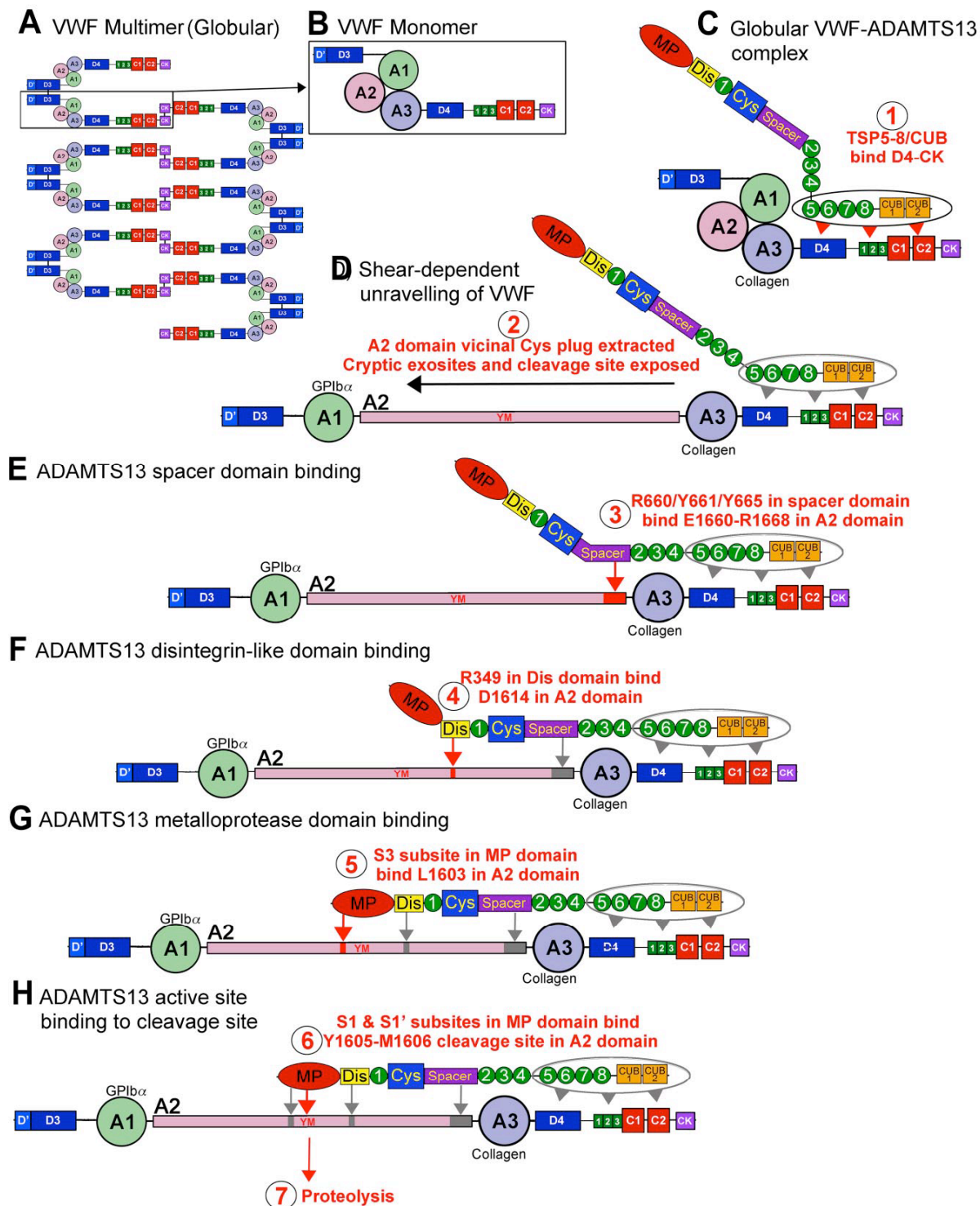
A grafikon a különböző vizsgálati csoportok plazma VWF:Ag (A) és VWF:RCo (B) értékeit mutatja, az átlaggal.

### 3. ábra. VWF:Ag megoszlása a multimerben

A multimerok molekulatömege az angol megfelelője szerint van jelölve; L alacsony (low), M közepes (medium) és H nagy (high). A mennyiségi adatok az elektroforézis és immunoblot denzitometriás értékeléséből származnak. A szignifikancia számolás t-próbával történt.

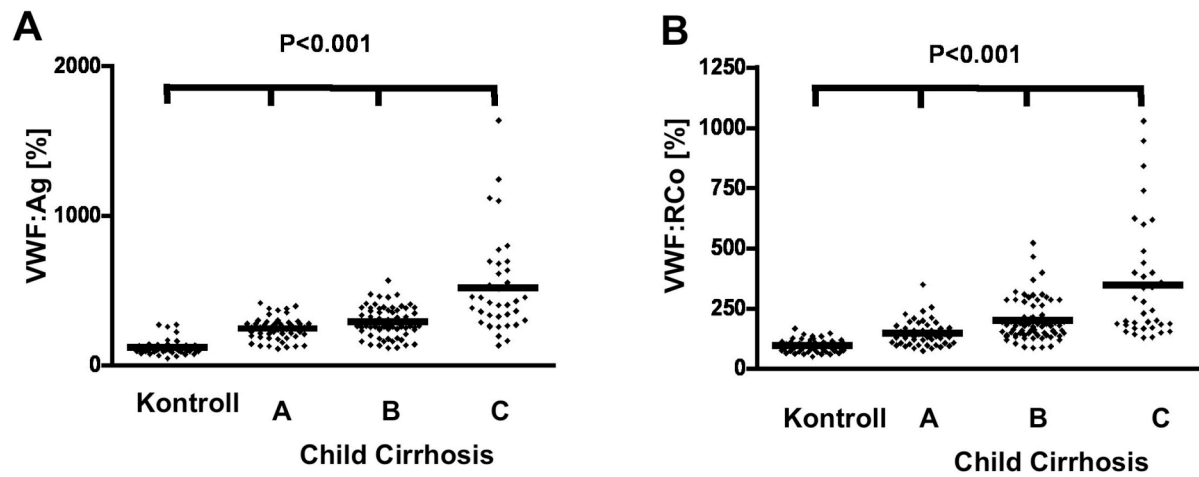
### 4. ábra. ADAMTS13:Ag és ADAMTS13:aktivitás cirrhotikus betegek plazmájában

A grafikon a különböző vizsgálati csoportok plazma ADAMTS13 antigén (A) és aktivitás (B) értékeit mutatja, az átlaggal.

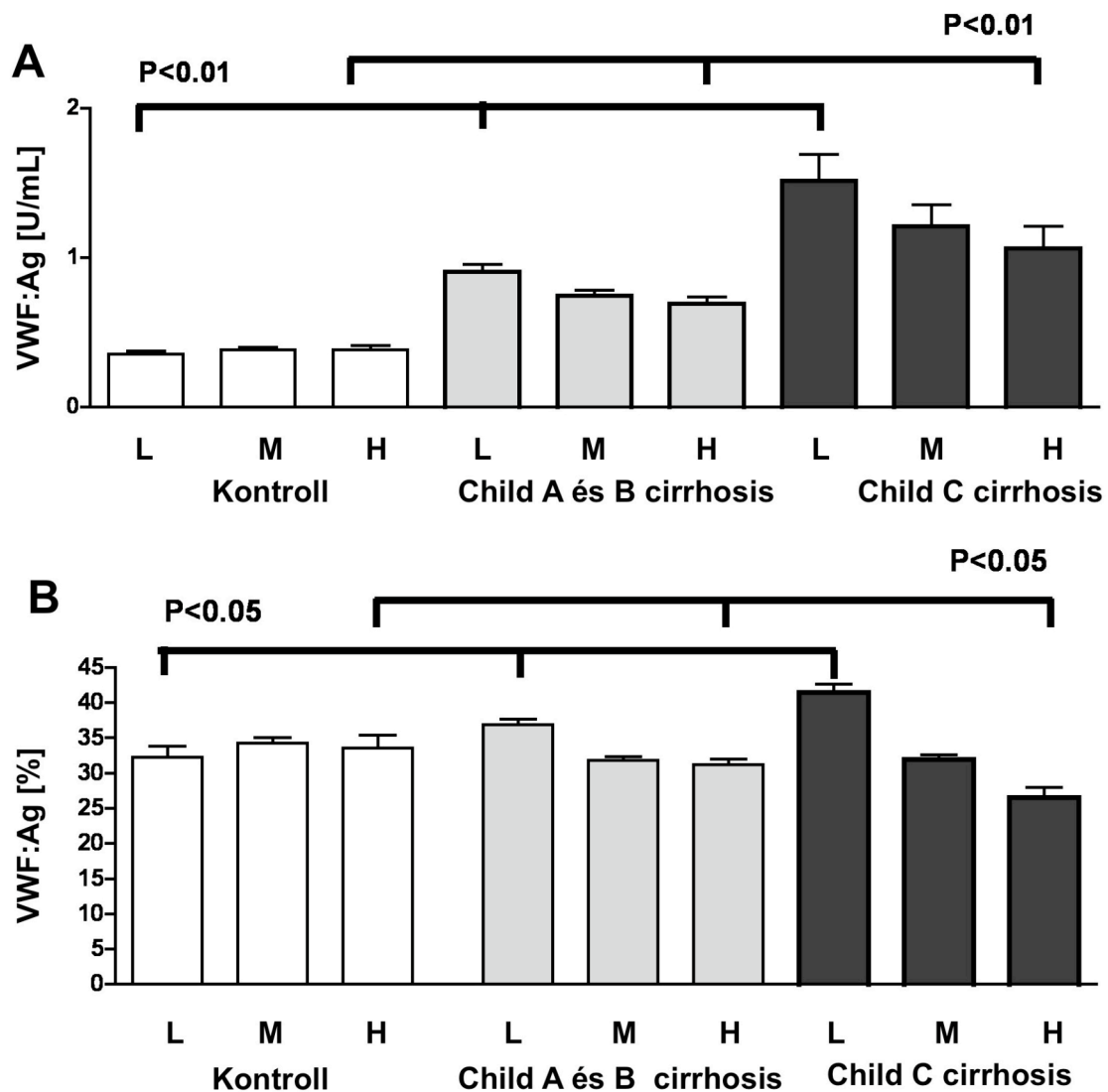


1. ábra. A VWF multimer ADAMTS13 általi proteolízise

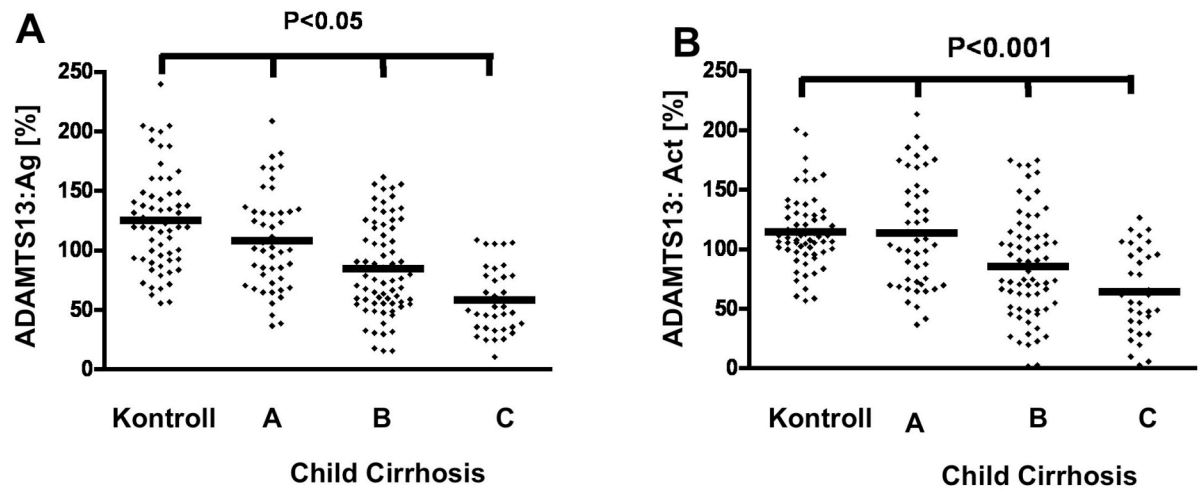




2. ábra. VWF:Ag és VWF:RCo cirrhotikus betegek plazmájában



3. ábra. VWF:Ag megoszlása a multimerben



4. ábra. ADAMTS13:Ag és ADAMTS13:aktivitás cirrhotikus betegek pázsmájában